



TITLE:

生体物質の濃度分布に関する運動
の定常解(「自己組織・自己制御系
の統計力学とその周辺」研究会報
告,基研研究会報告)

AUTHOR(S):

垣谷, 俊昭; 多田, 宏子

CITATION:

垣谷, 俊昭 ...[et al]. 生体物質の濃度分布に関する運動の定常解(「自己組織・自己制御系の統計力学とその周辺」研究会報告,基研研究会報告). 物性研究 1973, 20(2): A8-A13

ISSUE DATE:

1973-05-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/88633>

RIGHT:

完全に融けたランダム・コイルの状態のいずれかにあり、その中間の状態の存在確率は小さい。この変性過程の振舞いを理解することは、生の状態の統計力学的理解には必須のことである。そこで、高分子の格子模型において、最隣接格子点を占めるセグメント間には引力が働くようにして解析してみると、球状状態とランダム・コイル状態の間のゆるやかな転移は出るが、この転移において個々の高分子は all-or-none 的には振る舞わない。実際の蛋白質の変性過程と、このモデル系の振る舞いの違いは、蛋白質は 20 種のアミノ酸が重合してできたヘテロ・ポリマーである事に由来するのであろう。ヘテロ・ポリマーであるためにその蛋白質に特異的な立体構造が特に安定化され、それから少しはずれ構造は急激に不安定となり、その結果個々の分子が all-or-none 的に振る舞うのであろう。この点を調べるための計算機実験を準備中である。この様な研究を通して溶液中の蛋白質の立体構造の理解が進むことが期待される。

生体物質の濃度分布に関する運動の定常解

京大基研、京大理^{*} 垣谷俊昭、多田宏子^{*}

生体の営みは物質の濃度分布、エネルギー分布等について平衡から遠くはなれた状態でおこなわれている。そして非平衡状態にあることが、生体の物質代謝の制御をたくみに行なわせていると考えられる。ところで生体の制御の機能を高めていゝを要素として、極度に機能を専門化した優秀な物質（蛋白質、核酸、脂質、イオン、その他）と、それら物質の機能を結合させる巧妙な回路網の二つが重要である。我々ここでは後者の回路網のしくみについて考える。まず生体に於ては、物質の流れやエネルギーの流れは外からの刺激に対してかなり安定でなければならず、又免疫、再成、適応等の変化の機能も兼ね備えていなければならない。従って系の制御は安定性と可変性をもっている必要がある。このような性質は平衡から遠くはなれた定常状態が幾種類も存在し、それらの

定常状態は特定の外界の刺激に対しては安定であるが、それ以外の刺激に対しては定常状態間に遷移をひき起こすというようなことがあれば実現される。これは数学的に言えば、幾種類かの結合した非線型微分方程式系において、ある領域に属する初期条件を与えれば特定の定常解におさまるが、その領域を越えた初期条件を与えると別の定常解に接近するということに対応する。その意味で生体の代謝系でその動力学を調べるのは非常に重要なことである。しかし、今、それを直接行うのは系があまりに複雑すぎて、本質的なことを得にくい。我々はもう少し簡単な系を取り扱い定常状態間遷移について予備計算をしようと思う。そこでリゾチームとオリゴサッカライドの反応を以下で考えてゆく。反応機構を図1に示す¹⁾。ここで D_n は $NA G$ (N -acetyl glucosamine) と NAM (N -acetyl muramic acid) を一つの単位とした n -mer の基質である。 E は酵素(リゾチーム)で、基質との結合部位として A, B, C, D, E, F の6箇所をもっている。反応は D と E の間の部位でおこなわれる。 $C_{n,i}$ は n -mer の基質が D -site から A -site の方向に数えて i -mer ある状態で酵素と結合した複合体ある。この複合体はもし productive binding ($n-i \geq 1$) であるなら、基質を切断する反応(速度定数 $= k_{+1}$) がおこり、 i -mer と $(n-i)$ -mer が酵素と結合した複合体 $B_{i,n-i}$ ができる。そして $(n-i)$ -mer が解離するとカルボニウムカチオン中間体 A_i ができる。 A_i からは二つの反応の path が存在し、一つは水が A_i と反応し $C_{i,i}$ を作る反応(速度定数 $= k_{+2}$) であり、他の一つは酵素の E, F の部位に j -mer の基質が結合し A_i の i -mer とつながる反応(速度定数 $= k_{-1}$) である。又 A_i は図のように $C_{i,i}$ から作られる反応(速度定数 $= k_{-2}$) も存在する。従って全体としてオリゴマーを切断する反応(hydrolysis)とオリゴマーをつなぐ反応(transglycosylation)が共存する。これらの反応速度定数は Chipman²⁾ 及び我々¹⁾ の計算により決定されている。結合定数は Sharon³⁾ により実験的に求められている。以下の議論ではこれらの定数を決定された値に限らずいろいろ変化させてみていく。kinetic equationは次のように書ける。

$$\begin{aligned} \frac{ds_1}{dt} = & k_{+2} A_1 - k_{-1} K_{EF} D_1 \sum_{j=1}^{\infty} A_j + k_{+1} K_{C \sim F} D_2 E + k_{+1} K_{A \sim F} \\ & \times E \sum_{l=3}^{\infty} D_l - k_{-2} K_{CD} E D_1, \end{aligned} \quad (1)$$

Hydrolysis

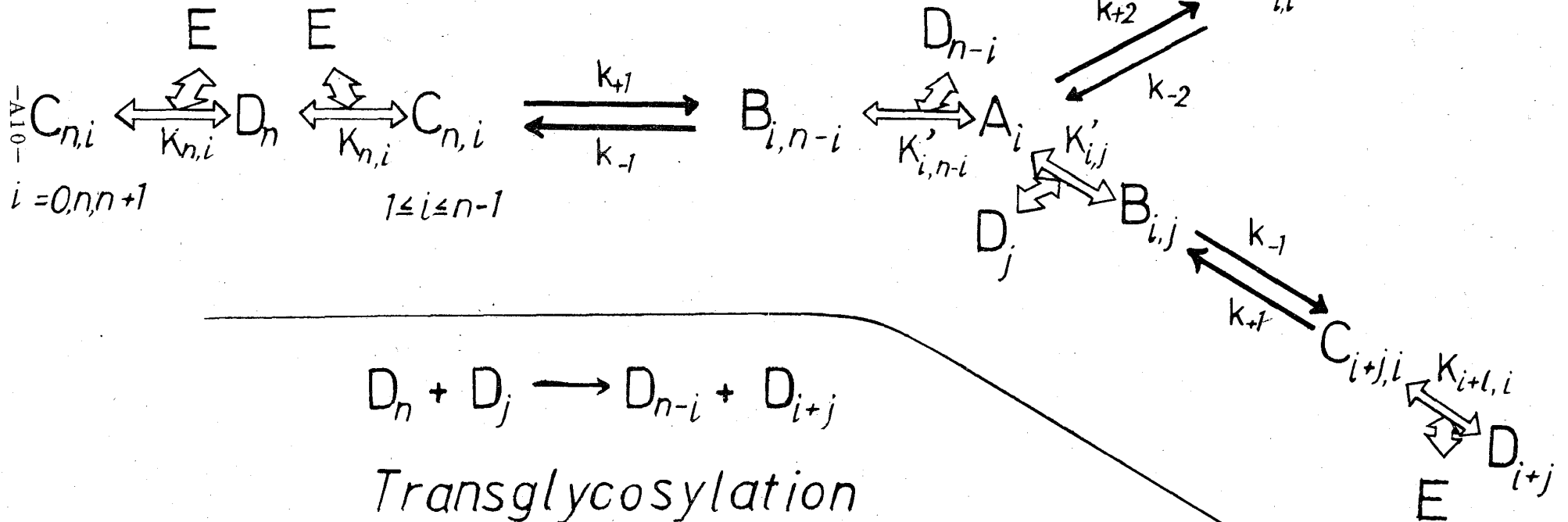


図 1. リゾチームとオリゴサッカライドの反応のプロセス

$$\begin{aligned} \frac{ds_n}{dt} = & k_{+2} A_n - k_{+1} \{ K_{C\sim F} + (n-2)K_{A\sim F} \} D_n E - k_{-1} K_{EF} D_n \\ & \times \sum_{j=1}^{\infty} A_j + k_{+1} K_{C\sim F} D_{n+1} E + k_{+1} K_{A\sim F} E \sum_{\ell=n+2}^{\infty} D_{\ell} + k_{-1} K_{EF} \\ & \times \sum_{m=1}^{\infty} A_m D_{n-m} - k_{-2} K_{A\sim D} E D_n, \quad (n \geq 2) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_j}{dt} = & -k_{+2} A_j + k_{+1} K'_j E \sum_{\ell=j+1}^{\infty} D_{\ell} - k_{-1} K_{EF} A_j \sum_{n=1}^{\infty} D_n + k_{-2} \\ & \times K''_j E D_j, \quad (j \geq 1) \end{aligned} \quad (3)$$

ここで S_j, I_j は基質及び中間体に関する group の濃度で次の式で定義される。

$$S_j = D_j \left(1 + K_n E + K_{EF} \sum_{\ell=1}^{\infty} A_{\ell} \right), \quad (4)$$

$$I_j = A_j \left(1 + K_{EF} \sum_{\ell=1}^{\infty} D_{\ell} \right), \quad (5)$$

ここで $K_{EF}, K_{C\sim F}, K_{A\sim F}, K_{CD}$ はそれぞれ結合 site $EF, C\sim F, A\sim F, CD$ における結合定数である。 K_j, K'_j, K''_j は次の式で与えられる。

$$\begin{aligned} K_j = & \begin{cases} K_{EF} + K_{CD} + K_{AB} & (j=1) \\ K_{EF} + K_{C\sim F} + (n-2)K_{A\sim F} + K_{A\sim D} + K_{AB}, & (j \geq 2) \end{cases} \\ K'_j = & \begin{cases} K_{C\sim F} & (j=1) \\ K_{A\sim F} & (j \geq 2) \end{cases}, \quad K''_j = \begin{cases} K_{CD} & (j=1) \\ K_{A\sim D} & (j \geq 2) \end{cases} \end{aligned} \quad (6)$$

物質の保存量は NAG-NAM の全体の数であり

$$\sum_{n=1}^{\infty} n (S_n + I_n) = C \text{ (constant)} \quad (7)$$

と書ける。さて我々は酵素濃度は非常に小さく ($E \leq 10^{-7} M$)、基質濃度に比べても十分小さいと仮定する。そのとき (4) 及び (7) は

$$S_j \doteq D_j, \quad \sum_{n=1}^{\infty} n D_n \doteq C \quad (8)$$

のように書ける。そこで

$$D_T = \sum_{n=1}^{\infty} D_n, \quad a = k_{-1} K_{EF}/k_{+2}, \quad r = K_{C \sim F} / K_{A \sim F}, \quad (9)$$

$$p = k_{-2} K_{CD}/k_{+1} K_{A \sim F}, \quad q = k_{-2} K_{A \sim D} / k_{+1} K_{A \sim F}$$

とおく。 $dS_j/dt = 0$, $dI_j/dt = 0$ の連立微分方程式は特別な場合に次のように解ける。

I $p=q=r=0$ のとき

$$D_n = 0 \quad (n \geq 3), \quad D_1 + 2D_2 = C \quad (\text{すなわち } D_1 \text{ と } D_2 \text{ は未定})$$

II $p=q=0$, $r \neq 0$ のとき

$$D_n = 0 \quad (n \geq 2), \quad D_1 = C$$

III $p=q \neq 0$, $r=1$ のとき

$D_T = (-1 + \sqrt{1 + 4aqC})/2aq$, $D_n (n \geq 1)$ は D_T より容易に求まる。特に $C \rightarrow 0$ のとき $D_T \rightarrow C$ となり, $D_1=C, D_n=0 \quad (n \geq 2)$ となる。

IV $p \neq q$, $r=1$ のとき

D_T は $x = aD_T$, $w = aC$ とおいたときの次の方程式の根である。 $x^4(q+pq+p) + x^3(3p+2-q-wq) + x^2(wq-wp+3w-1) - xw^2 + w^2 = 0$ 従って高々 4 つの実根をもつ。故に二つ以上の定常解の存在する可能性がある。

V $p \ll 1$, $q \ll 1$, $r \ll 1$ のとき

実際の系はこの場合に相当する。この場合 $D_n \doteq (n \geq 3)$ であることが証明される。

そこで $D_1 + 2D_2 = C$ で近似し $x (= aD_T)$ についての方程式を求めると

$$\alpha x^4 + \beta x^3 + \gamma x^2 + \delta x + \epsilon = 0$$

となる。ここで $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$ は p, q, r, C の函数である。従ってこの場合も高々 4 つの実根をもつ。

我々の計算は現在ここまでしか出来ていないが、今後、初期条件や保存量を変えると定常解がどのように変わるのかを調べ、更に定常解の間の遷移がどのようにおこるのかを求めてみたいと思っている。

参 考 文 献

- 1) H. Tada, T. Kakitani, Bulletin Chem. Soc. Japan, 6 (1973).
掲載予定
- 2) D. M. Chipman, Biochemistry, 10 (1971) 1714.
- 3) N. Sharon, proc. Roy. Soc. (London), 167B (1967) 402.

複合酵素の反応速度論

京大・理 田 中 千 足

複合酵素とは代謝回路の相続く反応を触媒する数個からなる酵素系が自己凝集体を形成しているものであり、現在のところ、ピルビン酸脱水素酵素群、脂肪酸合成酵素系等、かなりのものが精製・単離されている¹⁾²⁾。脂肪酸合成酵素系は Lynen らが酵母より単離したもので明らかにした³⁾ように 6~7 個の個別的酵素の集合体であり、他に哺乳類、Mycobacterium phlei 等からも複合体が単離されている。一方、非常に興味あることに、大腸菌や植物においてはこの系は複合体ではなく個々ばらばらである(分離系)と報告されているし、又、M. phlei では複合体と分離系とが独立に存在する可能性も Brindley⁴⁾らによって示唆されている。したがって、酵素の複合化は進化と何らかの関係(残念ながら今のところ“見えざる系”でしかないが)をもつことを示唆しようである。

我々は代謝回路の中で複合酵素という組織化のものの意味を反応速度論の立場から調べようと思い、まず脂肪酸合成酵素系の反応速度論に手をつけた。

この系による総体としての反応は次式によって表される。

